Analogia do ciclo celular:

O CICLO COMPLETO DAS IRMÃS GÊMEAS: UMA ANALOGIA DA DIVISÃO CELULAR
INTERFASE (FASE S)
UMA GÊMEA CRIA UMA CÓPIA IDÊNTICA
NASCIMENTO DO CLONE
FOTOCÓPIADORA DE DNA
GÊMEA 1
GÊMEA 2
PRÓFASE E METÁFASE (EMBALAGEM E ALINHAMENTO)
TETO DA CASA
CAMINHÃO DE MUDANÇA
FUSO MITÓTICO
ALINHAMENTO CENTRAL
CABOS DE TRAÇÃO
ANÁFASE (A SEPARAÇÃO)
IRMÃ GÊMEA 2
IRMÃ GÊMEA 1
CABO DE TRAÇÃO
GÊMEAS PUXADAS PARA PÓLOS OPOSTOS
FISSURA DE SEPARAÇÃO (ANÁFASE)
TELÓFASE E CITOCINESE (INCONCLUSÃO E NOVAS CASAS)
TELÓFASE E CITOCINESE (INCONCLUSÃO E NOVAS CASAS)
NOVAS CASAS INDEPENDENTES
NOVA PAREDE PROTECTORA
PAREDE FINAL E FIM DA CITOCINESE
NOVAS CASAS INDEPENDENTES

CICLO CELULAR:
A <u>progressão não é automática</u>: depende de sinais do microambiente (nutrientes, O2, fatores de crescimento..) e integridade do material genético. Para isso, a célula utiliza-se CHECKPOINTS, **pontos de controle que atrasam** ou **bloqueiam** a passagem entre fases quando algo ameaça a fidelidade do progresso.

INTERFASE: (G1 a G2) é a mais longa de todas.

G1: a célula **CRESCE** e **PRODUZ** (analogia ao trabalhador braçal); ela depende da semente que seria a nutrição | proteínas). Para seguir de fase **é necessário ter o MOMENTO DA ESCOLHA**:

- entrar na fase S: os MITÓGENOS (sinais extracelulares) > proteínas que estimulam ciclinas G1 e G1/ S a seguir de etapa
- pausa: temporária **G1; repouso GO.**
- total repouso: **P53, Rb.**

S: Maquínas essa fase ela faz **CÒPIAS do DNA.** Ao final teremos uma cromátides irmãs. Nessa fase temos a **abertura da DUPLA HÉLICE** (inicia-se a cópia do DNA) que necessitamos de um complexo de proteína Origin Recognition Complex (ORC), eles **ativam as proteínas que vão abrir o DNA** (complexo S-Cdk) ativam as **helicases** para que **ocorra a cópia e impedir a repetição.**

G2: **revisão final,** aqui ocorre um checklist:

- Todo DNA replicado?
- Erros no DNA?
- Enzimas calibradas?
- Micro túbulos ok?
- Tenho 2 centrossomos?

Aqui faz a **revisão, reparação** e **preparo para divisão.**

CHECKLIST / G2/M: se tudo estiver certo, o **grupo Cdc25** (l<u>igam o motor da divisão celular</u>) o **complexo M-Cdk** faz um <u>feedback estimulando cada vez mais a produção de Cdc25</u> (para que estimule a continuação da produção dela) e tbm esse complexo <u>inibe a Wee1</u> (proteína que mantém o complexo sem se replicar). Assim começa a MITOSE.

M: mitose divide **núcleo e cromossomo,** citocinese **divide o citoplasma.** Duração em **1h;**
<u>Aqui ocorre a : prófase, metáfase, anáfase e telófase.</u>

Enzimas importantes:

- **M-Cdk:** organiza o citoesqueleto na formação de fusos (para conseguir ajudar a célula a separar o material genético).
- **Condensinas:** compactam o nosso DNA em forma de cromossomo.
- **Coesinas:** unem as cromátides irmãs, ajudando no reparo de DNA.

ETAPAS:

1. PROFASE: a célula inicia-se a preparação estrutural para separar os cromossomos;
   - **condensinas:** condensação da cromatina do cromossomo.
   - **coesinas:** mantém as cromátides-irmãs unidas;
   - Começa a **organização dos centrossomos,** enquanto microtúbulos tornam-se mais dinâmicos sob regulação de CDK1 e de quinase mitótica como Aurora e Plk1.

Analogia: as duas gêmeas colocam tds as suas coisas em malas compactadas para viagem (DNA se condensa em cromossomos), o teto da casa começa a sumir (carioteca se desfaz) e caminhões de mudança ligam os cabos (para puxa-lás - fuso mitótico).

- RESUMINDO os EVENTOS:
- **cromossomos duplicados >** Condensinas + coenzimas;
- **formação e migração de fuso >** sinal do M - CDK
- **citoesqueleto desmontado >** célula arredondada.

2. PROMETÁFASE: marcada pela **ruptura do envelope nuclear, começa a quebra do teto da casa das irmãs** (núcleo vai se desfazendo); se ocorrer erros inicialmente a Aurora-B reduz a estabilidade de ligações inadequadas, favorecendo a reorientação.

- EVENTOS:
- **dissolução do núcleo >** ação M-CDK
- **fosforilação lâmina nuclear >** CDK
- **contato microtúbulos >** centrômeros (os caminhões puxando uma irmã contralateral mente a outra)

3. METÁFASE: - os **cromossomos ficam alinhados na placa metafásica** para que ocorra dps a separação; esse alinhamento reflete que as cromátides estão biorientadas e sob tensão apropriada; aqui **atua um dos controles mais decisivos da mitose, o checkpoint do fuso (SAC)** que impede a progressão enquanto existir cromossomo nn ligado ou sem tensão; quando o SAC é satisfeito ocorre **ativação do complexo APC\C,** uma **ligase E3 de ubiquitina** marca as proteínas-chaves para degradação do proteassoma, o sac **promove a degradação da securina,** liberando a **enzima SEPARASE (** responsável por clivar coesinas em pontos criticos permitindo a separação coordenada das cromátides).

- RESUMINDO:
- **formação da placa metafasica**

- **Alinhamento >** tensão dos polos + fusos
- **Conexões estáveis >** complexo protetor da anáfase (APC / C) ativado

4. ANÁFASE: é a **fase de separação efetiva;**
- na ANÁFASE A: as cromátides são tracionadas em direção aos polos pela dinâmica dos microtúbulos ligados aos cinetócotos (puxam para o polo).
- na **ANÁFASE B:** os polos se afastam, alongando o fuso por deslizamento de microtúbulos interpolares (empurram para o lado oposto). **Proteínas motoras** como dineínas e cinesinas participam tbm desses movimentos.
- RESUMINDO o EVENTO:
- **- sem Coesinas >** ocorre a separação das irmãs
- **microtúbulos do cinetócoro:** puxam para o polo
- **Microtúbulos interpolares:** empurram para o lado oposto
- **Cinesinas e dineinas** proteínas que ajudam no movimento.

5. TELÓFASE: com os cromossomos já separados, **inicia-se a reconstrução da organização celular:** forma-se novamente o envelope nucler ao redor de cada conjunto cromossômico, e a cromatina começa a descondensar, retornado a um estado compatível com transcrições e replicações futuras, por meio de um anel contrátil de actina-miosina montado no equador celular.
- REVISÃO do EVENTO:
- **formação de novas membranas nucleares**
- **reorganização celular >** cromossomos descondessam
- **citocinese >** cinturão contrátil

PROBLEMAS:
- APOPTOSE: ela faz porque precisa se manter em **homeostase com o ambiente;** processo natural não gera inflamação. Morte controlada e ordenada.

Como ocorre: **cascata de caspases (reguladoras Bac e Bax) > mitocôndria libera citocromo C para fazer o apoptossomo.**
- NECROSE: **morte por um problema externo;** ruptura da membrana e causa inflamação.

CASCATA DA CARCINOGÊNESE:
1. **Estágio de iniciação:** as células sofrem um efeito dos agentes cancerígenos que provocam modificações em alguns dos seus genes > precisar passar pelo ciclo de divisão para que as célula terem o DNA > as células encontra-se preparadas ou seja iniciada para ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio.

RESUMINDO: exposição a agente cancerígeno = DNA é modificado. As células se encontram nesse estágio geneticamente preparadas; DNA modificado.

2. **Estágio de promoção:** células iniciadas sofrem o efeito dos

agentes cancerígenos classificados como **oncopromotores > a célula iniciada é transformada em célula maligna de forma lenta e gradual > a suspensão de contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio.**

Alguns componentes da alimentação e exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células inicialmente malignas.

3. **Estágio de progressão:** é o último estágio e se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas > aqui o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações > fator de angiogênese tumoral e crescimento acelerado.

Uma célula modificada entrar na corrente sanguíneo ou vasos línfaticos e pode modificar outro órgão.

MECANISMO DE INVASÃO E METÁSTASE: destaca-se l tumor primário, **invadindo e migrando nos tecidos adjacentes,** infiltrando e sobrevivendo na corrente circulatória, **abrindo e atravessando os capilares sanguíneos** e sobrevivendo em um tecido estranho ao de origem.

NEOPLASIA BENIGNA:

- **menos agressivo,** bem **diferenciado, expansivo, sem metástase, crescimento lento, (** hipertrofia, hiperplasia, metaplasia, displasia). Eles podem removidos, porém podem deixar sequelas graves ou até mesmo fatais.
- tumor benigno no tecido fibroso: chama-se fibroma.
- tumor benigno no tecido cartilaginoso: chama-se condroma.

NEOPLASIA MALIGNA:

- **mais agressivo,** maior grau **anaplástico** (poder de causar uma regressão, ela passa a ser uma célula jovem, acaba ganhando mais poder para se multiplicar mais), **pleoformismo**, (**hipercromatismo**: núcleo mais corado de forma acentuada), invasivo com capacidade metastica, taxa de crescimento acentuada - células necrosam e sangram.
- tumor maligno em tecido mesênquimal: sarcomas
- tumor maligno que surgem em células formadoras de sangue: leucemias ou linfomas

mestastase: perda das caderinas.

O sistema de controle:
ele atua de forma semelhante á um cronômetro; é rigidamente programado para fornecer uma quantidade fixa de tempo para a realização de CADA EVENTO do ciclo CELULAR; ele não responde há informações do sistema que controla, **ele é independente.** Possui como base interruptores bioquímicos, cada um dos quais se inicia um evento específico do ciclo, aumentando a precisão e

confiabilidade, desencadeando processos completos e irreversíveis. Altamente adaptável, e pode ser modificado para atuar a tipos celulares específicos para responder de maneira intra ou extracelular.
Ele controla o ciclo em 3 principais pontos de transição reguladora:

1. INÍCIO: ou **ponto de restrição,** no final de G1 onde a célula compromete a **entrada no ciclo celular** e a **duplicação de cromossomos.**
2. TRANSIÇÃO de G2/M: onde ele dispara um evento mitótico precoce que **leva ao alinhamento de cromossomos no eixo mitótico na metáfase.**
3. TRANSIÇÃO ENTRE METÁFASE E ANÁFASE: ele **estimula a separação das cromátide s-irmãs,** levando a conclusão da mitose e da citocinese.

Ele **depende de proteínas - fina-se dependente de cíclicas (Cdks):**
Os componentes centrais fazem parte da família das Cdks, as atividades dessas cíñales aumentam ou diminuem a medida que a célula avança no ciclo, levando a mudanças cíclicas na fosforilação de proteínas intracelulares que iniciam ou regulam os principais eventos no ciclo. As mudanças cíclicas na atividade das Cdks, são controladas por um complexo arranjo de enzimas e outras proteínas; elas foram originalmente denominadas desse modo pq sofrem um ciclo de síntese e degradação a cada ciclo; os níveis de proteínas Cdk, ao contrário são constantes. As modificações cíclicas nos níveis das proteínas cíclicas resultam no agrupamento e ativação cíclicos dos complexos cíclica-Cdk nos estágios específicos do ciclo celular.
Existem 4 classes de ciclinas, cada uma definida pelo estágio do ciclo celular no qual se ligam as Cdks e em que atuam:

1. As G1/S-ciclinas: ativam Cdks no final de G1, com isso **ajudam a desencadear a progressão ao INCIO;** = no comprometimento a entrada do ciclo celular; seus níveis diminuem na fase S.
2. As S-ciclinas: se ligam as Cdks logo após a progressão ao INÍCIO. e **ajudam a estimular a duplicação dos cromossomos;** *os níveis delas permanecem elevados até a mitose,* e essas ciclinas tbm *contribuem ao controle de eventos mitótico iniciais.*
3. As M-ciclinas: **ativam Cdks** que estimulam a entrada na mitose na transição G2/M. Os níveis M- ciclinas diminuem na metade da mitose.

NEOPLASIA, cap patologia de Robbins

A falta de diferenciação ou anaplasia, é considerada uma marca de malignidade;

A disseminação dos cânceres podem ocorrer por 3 vias:

1. Implante direto nas cavidades ou superfícies corpóreas.
2. Disseminação linfática.
3. Disseminação hematológica.

Conceitos chaves:

- proto-oncogêneses: genes celulares normais, cujos produtos promovem a proliferação celular.
- Oncogêneses: versões mutantes ou super expressas de protooncogeneses que funcionam de forma autônoma, tendo perdido a dependência em sinais promotores de crescimento normal.
- Oncoproteinas: uma proteína codificada por um oncogênese que impulsiona o aumento da proliferação celular através de um dentre vários mecanismos.

COMPLEXOS:

Excelente pergunta. Esse é justamente um dos assuntos que mais confunde estudantes de Medicina, porque há **vários complexos proteicos**, cada um atuando em um momento específico do ciclo celular. A chave para entender é imaginar o ciclo celular como uma **linha de produção altamente controlada**, em que cada complexo funciona como um "fiscal" ou "operário" com uma tarefa bem definida.

Vou explicar em ordem cronológica, desde a fase G1 até o final da mitose, destacando **o que é, onde atua, como é ativado, o que faz, o que acontece se falhar** e **qual a relevância clínica.**

Visão geral

Imagine o ciclo celular como uma fábrica de carros.

G1 → S → G2 → M

Cresce → Duplica DNA → Confere DNA → Divide

Em cada etapa existe um "responsável".

Etapa	Principal complexo/proteína
G1	Ciclina D-CDK4/6
G1/S	Rb, E2F, Ciclina E-CDK2
Início da fase S	ORC
G2	Wee1
G2/M	Cdc25 + M-CDK
Metáfase	SAC
Metáfase/Anáfase	APC/C
Anáfase	Separase
Final da mitose	APC/C novamente

---

1) ORC (Origin Recognition Complex)

Onde atua?

No início da fase S, quando a célula vai começar a replicar o DNA.

O que é?

É um conjunto de proteínas que funciona como um **marcador das origens de replicação.**

Imagine o DNA como uma estrada enorme.

==========
DNA
==========

O ORC coloca pequenas "bandeiras" dizendo:

> "A replicação começa aqui."

Esses locais são chamados de **origens de replicação.**

O que ele faz?

Primeiro:

Reconhece a origem.

Depois:

Recruta proteínas.

Depois:

Recruta helicases.

Depois:

Começa a abertura do DNA.

ORC

↓

Helicase

↓

DNA abre

↓

DNA polimerase trabalha

Sem ORC:

❌ não existe início da replicação.

Clínica

Mutações nesse complexo impedem proliferação celular.

São incompatíveis com divisão normal.

---

2) Helicase

Muita gente acha que é um checkpoint.

Não é.

Ela apenas:

abre a dupla hélice.

Imagine um zíper.

||||||||||||

↓

Helicase

↓

\ /
\ /

---

3) Ciclina D + CDK4

Onde?

G1.

Função

Receber sinais externos.

Esses sinais são chamados:

Mitógenos.

Exemplos:

- EGF
- PDGF
- FGF

Quando chegam:

↓

célula produz ciclina D.

Depois:

Ciclina D

+

CDK4

↓

Complexo ativo

Esse complexo fosforila:

RB

---

4) Rb (Retinoblastoma)

Esse é um dos assuntos mais cobrados.

Imagine que a Rb é um policial.

Ela segura o E2F.

RB

↓

SEGURA

↓

E2F

Enquanto isso acontece:

A célula NÃO entra na fase S.

Quando chega a ciclina D-CDK4:

Ela fosforila a Rb.

RB

↓

fosforilação

↓

solta E2F

Agora:

E2F ativa centenas de genes.

Resultado:

fase S começa.

Sem Rb:

A célula entra em S continuamente.

---

5) Ciclina E + CDK2

Depois da ciclina D.

Ela dá o "empurrão final".

G1

↓

Ciclina D

↓

Rb

↓

E2F

↓

Ciclina E

↓

FASE S

---

6) p53

A famosa:

Guardiã do Genoma.

Ela faz uma pergunta:

"O DNA está íntegro?"

Se SIM

↓

continua.

Se NÃO

↓

para tudo.

Ela ativa:

p21.

---

7) p21

É um freio.

Ela inibe CDKs.

p53

↓

p21

↓

↓

CDK para

↓

Ciclo para

---

8) Wee1

Agora chegamos em G2.

Imagine um guarda.

Ele diz:

> "Ninguém entra na mitose ainda."

Ele mantém a M-CDK inativa.

Wee1

↓

M-CDK OFF

---

9) Cdc25

É o oposto.

Ela fala:

> "Agora pode entrar."

Ela remove um fosfato inibitório.

M-CDK OFF

↓

Cdc25

↓

M-CDK ON

---

10) M-CDK

Também chamada:

CDK1 + ciclina B.

É quem inicia a mitose.

Ela faz:

✔ condensação dos cromossomos

✔ quebra da carioteca

✔ formação do fuso

✔ organização dos microtúbulos

Sem ela:

não existe mitose.

---

11) SAC

(Spindle Assembly Checkpoint)

Este é um dos mais importantes.

Imagine um fiscal.

Ele olha todos os cromossomos.

X

X

X

X

Pergunta:

Todos estão presos ao fuso?

Se NÃO

↓

espera.

Se SIM

↓

continua.

Enquanto existir UM cromossomo errado:

APC/C permanece desligado.

---

12) APC/C

(Anaphase Promoting Complex)

Esse costuma confundir bastante.

Imagine um triturador.

Ele destrói proteínas.

Primeiro destrói:

Securina.

Depois:

Ciclina B.

Então:

APC/C

↓

Securina ↓

↓

Separase ↑

↓

Anáfase

Depois:

APC/C

↓

Ciclina B ↓

↓

Mitose termina

Observe que o APC/C tem **duas funções principais:**

1. Iniciar a anáfase.
2. Encerrar a mitose.

---

13) Securina

O nome ajuda.

Ela mantém a separase "segura".

Enquanto existir:

Separase fica inativa.

Securina

↓

Segura

↓

Separase

---

14) Separase

Agora sim.

Ela corta:

Coesinas.

---

15) Coesinas

Imagine um cadeado.

X==X

Elas unem as cromátides.

Quando a separase chega:

X==X

↓

corte

↓

X X

Agora ocorre:

Anáfase.

Sequência completa (a mais cobrada em provas)

Mitógenos

↓

Ciclina D

↓

CDK4

↓

RB fosforilada

↓

E2F

↓

Ciclina E

↓

FASE S

↓

ORC

↓

Replicação

↓

Wee1

↓

Cdc25

↓

M-CDK

↓

Mitose

↓

SAC verifica fuso

↓

APC/C ativa

↓

Securina destruída

↓

Separase liberada

↓

Coesinas rompidas

↓

Anáfase

↓

APC/C degrada ciclina B

↓

Fim da mitose

Como memorizar para provas

Pense em uma corrida de revezamento:

- **Ciclina D/CDK4** abre o portão de entrada.
- **Rb** é o segurança que impede a passagem; ao ser fosforilada, libera **E2F**, o "gerente" que inicia a fase S.
- **ORC** marca onde a cópia do DNA vai começar.
- **Wee1** é o freio antes da mitose.
- **Cdc25** tira o freio.
- **M-CDK** liga o "motor" da mitose.
- **SAC** é o fiscal que verifica se todos os cromossomos estão corretamente presos ao fuso.
- **APC/C** recebe a autorização do SAC e destrói a **securina**.
- **Separase** corta as **coesinas**.
- As cromátides se separam (anáfase) e, por fim, o **APC/C** degrada a ciclina B para permitir a saída da mitose.